

MESA REDONDA: HEMOGLOBINOPATÍAS

Prevenção das hemoglobinopatias*

MARÍA DE JESÚS FEIJÓO

As hemoglobinopatias são doenças hereditárias de transmissão autossómica recessiva, bem caracterizadas do ponto de vista genético e hematológico.

O portador do gene patológico, que é, em geral, assintomático, quando se cruza com outro portador tem 25 % de probabilidades de ter um filho homocigoto e por conseguinte doente. Além, disso, portadores de genes patológicos diferentes têm igualmente 25 % de probabilidade de originar filhos doentes com dupla heterocigotia. Estes são, evidentemente, riscos teóricos e o risco é sempre o mesmo em cada gravidez.

A única forma de prevenção primária possível passa pois pelo conhecimento prévio da existência de casais portadores que poderão assim ser informados dos riscos que correm e planear a sua família de uma forma livre e consciente.

Os indivíduos heterocigotos são fáceis de detectar com testes laboratoriais relativamente simples. Por outro lado, as actuais técnicas de Genética Molecular permitem diagnosticar a doença *in utero* numa fase precoce do desenvolvimento fetal.

Parece portanto à primeira vista que detectar heterocigotos e casais em risco, informá-los e aplicar técnicas de DPN em

cada gravidez, é uma metodologia fácil que garante a prevenção primária destas doenças sem problemas de maior.

No entanto isto está longe de ser assim. Para nos apercebermos das dificuldades inerentes a este problema vamos analisar os passos mais importantes da prevenção primária das hemoglobinopatias.

O primeiro aspecto a considerar diz respeito à detecção de portadores do gene patológico. Os portadores, e consequentemente os casais portadores, são em princípio desconhecidos e encontram-se disseminados na população saudável, a menos que exista já um doente identificado. A primeira questão reside em saber onde se encontram os casais de heterocigotos. Como se conclui do que já foi dito nesta Mesa Redonda, convém distinguir no actual espaço português, por motivos históricos e geográficos, três populações diferentes:

1. Uma população autóctone que ocupa predominantemente a metade Norte do País e na qual a prevalência dos genes de drepanocitose e de talassémias é muito baixa.

2. Uma população autóctone que ocupa a metade Sul do País e na qual a

* IV Reunión de las Sociedades de Pediatría de Portugal, Galicia, Asturias, Cantabria, Castilla y León. Salamanca 10-11 noviembre, 1989.

prevalência é quantificável, embora inferior a outros países do Mediterrâneo, África ou Ásia.

3. Uma população imigrada nos últimos anos e predominantemente de origem africana que forma bolsas populacionais nas cinturas das cidades mais industrializadas. Os ciganos e os indivíduos originários da Índia e de Timor, integram também esta população de risco. Neste grupo existe uma prevalência significativa de genes patológicos de hemoglobinopatias, particularmente de drepanocitose.

Mas o portador, qualquer que seja a sua proveniência, é um indivíduo anónimo no meio de tantos outros. Este facto torna muito difícil o estabelecimento de uma estratégia eficaz de prevenção das hemoglobinopatias. É necessário encontrar alguns casais entre milhares de outros casais e algumas grávidas entre milhares de outras grávidas. Uma estratégia integrada, que combine a informação da comunidade em risco, a detecção de portadores res e de casais de portadores, o aconselhamento genético e o diagnóstico pré-natal, sem descurar todos os esforços para oferecer uma terapêutica adequada a cada caso, constitui um «Programa Nacional de Controle de Hemoglobinopatias».

A relativamente baixa prevalência do gene entre nós e conseqüentemente o pequeno número de doentes esperados, faz com que seja importante estudar com cuidado as estratégias mais convenientes e eficazes. Dado que não é possível, nem se justificaria, que toda a população de uma região conheça o seu estado de heterozigotia para estas doenças, teremos de nos ocupar apenas de certos grupos com significado para a prevenção.

Assim, numa região com uma prevalência significativa do gene poderemos considerar quatro grupos:

1. As crianças em idade escolar
2. Os adolescentes e os jovens
3. Os familiares de um doente
4. As grávidas.

Saber que uma criança em idade escolar é heterozigota para um gene patológico de uma hemoglobinopatía tem a vantagem de se ficar a saber que os pais são portadores. Na maior parte dos casos apenas um dos progenitores é portador e portanto não iremos muito longe em termos de prevenção imediata.

O grupo dos adolescentes e jovens é já um grupo com maior interesse, uma vez que muito provavelmente irão ter filhos a curto ou médio prazo. Este seria o grupo ideal. A reprodução está próxima, há tempo suficiente para veicular a informação, para averiguar a situação do parceiro e para explicar o que é a doença, quais são os riscos e quais os objectivos e técnicas do DPN. Mas os adolescentes constituem um grupo que vai pouco ao médico e para atingir toda a população jovem de uma determinada região seria necessário realizar uma campanha especial, o que é naturalmente dispendioso, difícil de ter continuidade no tempo e discutível em termos de custo-benefício.

No estudo familiar realizado a partir de um doente diagnosticado será fácil detectar vários heterozigotos. Contudo, para além do aconselhamento genético de que irão beneficiar os pais daquele doente, que são portadores obrigatórios, este grupo tem relativamente pouco impacto em termos de prevenção, uma vez que a maior parte dos doentes aparece pela primeira vez numa determinada família.

O grupo mais vulnerável e que é também o que dá melhores resultados em termos de prevenção, é o das mulheres grávidas. É um grupo de possível risco imediato que na sua maior parte acorre a uma consulta especializada na qual se pedem

habitualmente exames complementares onde cabem os exames específicos para detecção de portadores. Contudo, a abordagem deste grupo apresenta também algumas dificuldades:

- O médico ou a enfermeira têm de estar continuamente motivados para pedir os exames de rastreio à grávida, tendo em conta os grupos populacionais de maior prevalência.

- No caso de o rastreio ser positivo será necessário analisar o parceiro como a maior urgência possível.

- Na presença de um casal em risco impõe-se nova consulta para explicar a natureza da doença, seus riscos de aparecimento e os objectivos e técnicas do DPN. A transmissão desta informação que consideramos indispensável a qualquer planeamento de DPN, é por vezes muito difícil de estabelecer em pequenas comunidades de emigrantes devido ao nível de educação, às diferenças de expressão verbal, ainda que a língua seja a mesma, e às diferentes características sociais, culturais e religiosas.

Todo este conjunto informativo integra o aconselhamento genético e deve, sempre que possível, estar a cargo do geneticista médico. Numa situação tão grave como esta terão de ser igualmente analisados outros riscos encarados numa perspectiva global do casal, ultrapassando o problema específico das hemoglobinopatias.

Os princípios éticos do aconselhamento genético assentam no respeito pelo direito à informação completa e à livre escolha e na ausência de qualquer pressão de natureza eugénica. Por outro lado o aconselhamento genético exige da parte do médico maturidade, tacto e sensibilidade.

Num casal de portadores com uma gravidez em curso o DPN constitui a única forma de transformar o risco numa certeza diagnóstica. As hemoglobinopatias

constituíram um dos primeiros grupos de doença a ser analisado do ponto de vista da Genética molecular, porque a estrutura da hemoglobina já estava bem definida e porque foi possível obter mRNA com relativa facilidade a partir de reticulócitos e produzir posteriormente sondas de cDNA. A partir daí foi possível estabelecer uma metodologia que permite detectar a mutação pontual que está na origem da drepanocitose, o que possibilita o diagnóstico *in utero* dessa doença. No caso das talassémias a metodologia do DPN é mais complicada uma vez que existem para cima de trinta mutações pontuais diferentes bem como pequenas deleções ou inserções. Isto obriga ao estudo prévio de cada família afectada a fim de determinar a natureza da mutação. Contudo a maior frequência de certas mutações em determinadas populações e a existência de sondas específicas de gnonucleótidos têm facilitado este diagnóstico.

A colheita mais precoce possível para efeitos de DPN é a das vilosidades coriônicas, que pode ser efectuada entre a 9.^a e a 11.^a semanas de gravidez. As vantagens da precocidade deste método são desvalorizadas pelo risco de cerca de 5 % de indução involuntária de aborto.

Mas a chegada tardia da grávida à consulta nem sempre permite o recurso a esta técnica. Nestes casos será necessário recorrer à amniocentese por volta da 16.^a semana de gravidez e utilizar células de descamação fetal para as mesmas técnicas de Genética molecular. A menor quantidade de DNA obtida pode ser compensada utilizando a amplificação do DNA. A desvantagem de a amniocentese ser mais tardia é compensada por um menor risco para o feto.

No caso de um casal de heterozigotos não aceitar a ideia de realização de DPN, impõe-se então o diagnóstico neonatal que

confirmará, ou não, a existência da doença, permitindo uma melhor e mais precora orientação terapêutica, principalmente no caso da drepanocitose.

Pensamos ter ficado bem evidente que os factores de que depende o êxito de um Programa de Prevenção deste tipo são complexos. A informação da comunidade, a educação para a saúde nos grupos em

risco, bem como a informação e motivação dos médicos e outros técnicos de Saúde são factores decisivos.

Também não nos poderemos esquecer da dimensão humana dos casais em risco e principalmente das grávidas, à custa dos quais estamos a basear a prevenção das hemoglobinopatias.